



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 302 452**

② Número de solicitud: 200603012

⑤ Int. Cl.:
C07C 319/14 (2006.01)
C07C 321/30 (2006.01)
B01J 23/72 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **24.11.2006**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2008**

Fecha de la concesión: **22.04.2009**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **12.06.2009**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
12.06.2009

⑦ Titular/es: **Universidad del País Vasco Euskal
Herriko Unibertsitatea
Barrio Sarriena, s/n
48940 Leioa, Vizcaya, ES**

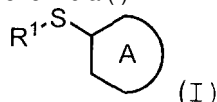
⑦ Inventor/es: **Carril García, Mónica;
Sanmartín Faces, Raúl y
Domínguez Pérez, Esther**

⑦ Agente: **Carpintero López, Francisco**

⑤ Título: **Procedimiento para la síntesis de derivados aril tioéteres.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la síntesis de derivados aril tioéteres. La invención define un procedimiento para preparar derivados aril tioéter de fórmula (I):

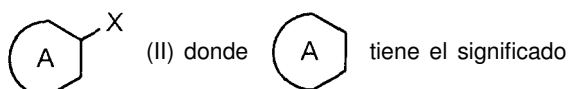


donde A es arilo C6-C18 o heteroarilo C2-C18

con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, acilo C2-C6, amino, hidroxilo, nitro, halógeno y arilo C6-C18;

R¹ es alquilo C1-C12, arilo C6-C18 o heteroarilo C2-C18 con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, acilo C2-C6, amino, hidroxilo, halógeno y arilo C6-C18;

que comprende hacer reaccionar un arilo de fórmula (II)



indicado y X es un grupo saliente, con un tiol de fórmula (III) R¹-SH (III), donde R¹ tiene el significado indicado;

y que se efectúa en presencia de un compuesto de cobre y un derivado 1,2-diamina empleando agua como disolvente.

ES 2 302 452 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de derivados aril tioéteres.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la síntesis química enmarcada en el sector químico y/o farmacéutico. En particular, la invención se refiere a un procedimiento que concierne a la transformación, a través de una reacción de S-arilación, de tioles en aril tioéteres, o aril sulfuros, por medio de un compuesto de cobre y un derivado de 1,2-diamina y utilizando exclusivamente agua como disolvente. Asimismo, se refiere también al reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto.

Antecedentes de la invención

Los aril sulfuros son estructuras interesantes debido a su presencia en el esqueleto de fármacos y moléculas biológicamente activas [Wang, Y.; Chackalamannil, S.; Chang, W.; Greenlee, W.; Ruperto, V.; Duffy, R. A.; McQuade, R.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 891; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Menichetti, S.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6325; Gao, G. -Y.; Colvin, A. J.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8886], así como por su papel en el diseño de materiales [Pinchart, A.; Dallaire, C.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 543]. Cabe destacar la actividad bactericida de algunas de estas moléculas [Bonnet, B.; Soullez, D.; Girault, S.; Maes, L.; Landry, V.; Davioud-Charvet, E.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 95], o su capacidad para regular funciones biológicas diversas [Beard, R. L.; Colon, D. F.; Song, T. K.; Davies, P. J. A.; Kochhar, D. M.; Chandraratna, R. A. S. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3556], además de poseer numerosas propiedades terapéuticas, entre las cuales se cuentan sus propiedades anti-inflamatorias [Liu, G.; Link, J. T.; Pei, Z.; Reilly, E. B.; Leitza, S.; Nguyen, B.; Marsh, K. C.; Okasinski, G. F.; von Geldern, T. W.; Ormes, M.; Fowler, K.; Gallatin, M. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4025] y su utilidad en el tratamiento de enfermedades tan comunes como la diabetes, el Alzheimer o el Parkinson [Liu, G.; Huth, J. R.; Olejniczak, E. T.; Mendoza, R.; DeVries, P.; Leitza, S.; Reilly, E. B.; Okasinski, G. F.; Fesik, S. W.; von Geldern, T. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202; Nielsen, S. F.; Nielsen, E. Ø.; Olsen, G. M.; Liljefors, T.; Peters, D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2217]. Sin embargo, a pesar de su utilidad, el diseño de metodologías para la formación de enlaces C(arilo)-S se encuentra en un estadio menos avanzado que la misma transformación para otros heteroátomos como oxígeno y nitrógeno.

Originalmente esta transformación se llevaba a cabo empleando reacciones de sustitución nucleófila aromática [Testaferrri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Synthesis* **1983**, 751; Dickens, M. J.; Gilday, J. P.; Mowlem, T. J.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8621; Shaw, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3728; Pastor, S. D.; Hessell, E. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4812], y adiciones sobre bencinos [Biehl, E. R.; Razzuk, A.; Jovanovic, M. V.; Khanapure, S. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5157]. Aunque menos frecuentes, también se han descrito ejemplos en los que derivados de aril litio o Grignard han reaccionado con electrófilos sulfurados [Ham, J.; Yang, I.; Kang, H. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3236; Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Averbuch-Pouchot, M. -T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3619] y la síntesis de aril sulfuros por reducciones de sulfonas y sulfóxidos [Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433].

En la actualidad los métodos catalíticos han solventado algunas de las limitaciones asociadas al empleo de estos protocolos. Existen algunos ejemplos con níquel [Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Chêne, A.; Christol, H. *Synthesis* **1981**, 892; Percec, V.; Bae, J. Y.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6895], pero son escasos. En este contexto, se han descrito métodos para llevar a cabo reacciones de S-arilación de tioles con haluros de arilo empleando catalizadores de paladio. El primer ejemplo fue publicado por el grupo de Migita en 1978, y en él se presentaba la arilación de tioles partiendo de yoduros de arilo y usando Pd(PPh₃)₄ como catalizador [Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13]. Entre los trabajos más recientes cabe destacar el llevado a cabo por el grupo de Schopfer en el año 2001. Dicho grupo propuso una metodología para la síntesis de diaril y heteroaril aril sulfuros, partiendo de yoduros de arilo y empleando como sistema catalítico una combinación de Pd₂dba₃ y el ligando DPEphos [Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069]. Otros procedimientos se describen en [Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180; Li, G. Y. *Angew. Chem., Int Ed.* **2001**, *40*, 1513; Mispelaere-Canivet, C.; Spindler, J. -F.; Perrio, S.; Beslin, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253; Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587; Zheng, N.; McWilliams, J. C.; Fleitz, F. J.; Armstrong III, J. D.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9606].

Igualmente, se ha descrito el empleo de catalizadores de cobre (condensación de Ullmann) para llevar a cabo la misma transformación. Las condiciones típicas de condensación de Ullmann, suponen el empleo de condiciones duras de reacción, especialmente en lo que a temperaturas de reacción se refiere (>200°C) y cantidades estequiométricas de cobre [Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433]. En este contexto, en los últimos años han aparecido una serie de protocolos que permiten la S-arilación de tioles en condiciones de reacción catalíticas más suaves [Belestkaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Revs.* **2004**, *248*, 2337; Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int Ed.* **2003**, *42*, 5400]. El primer estudio sistemático sobre esta transformación empleando cobre catalítico fue llevado a cabo por el grupo de Palomo en el año 2000. Empleando P₂-Et como base y CuBr como catalizador en tolueno a reflujo se llevó a cabo el acoplamiento de distintos tiofenoles con haluros de arilo, yoduros en su mayoría. No obstante, dicha metodología resultó de baja quimioselectividad en presencia de grupos amino o amido libres, aunque sí se podía utilizar en presencia de grupos hidroxilo no protegidos [Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; Gómez-Bengoa, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1283]. Dos años más tarde, el grupo de Venkataraman publicó otra metodología basada en el empleo de CuI y neocuproína como sistema catalítico y NaO^tBu como base, usando tolueno como disolvente Bates,

ES 2 302 452 B1

C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803]. En la patente [WO 2004/013094 A2] el grupo de Buchwald describe en el empleo de CuI, etilenglicol como ligando y co-disolvente, K₂CO₃ como base e ¹PrOH como disolvente para llevar a cabo reacciones de *S*-arilación.

5 Dado el elevado coste asociado al empleo de catalizadores de paladio y su posterior separación de los productos, los catalizadores de cobre son una alternativa atractiva para su aplicación industrial, por su bajo precio y escasa toxicidad. Siguiendo en esta línea, el agua es un disolvente deseable para llevar a cabo dichas reacciones de *S*-arilación, debido a su bajo coste, a que no requiere medidas especiales de seguridad, y a que no es tóxica ni inflamable, entre otras muchas ventajas. Así mismo, el reciclaje de dicho medio acuoso con el catalizador disuelto resulta de gran utilidad práctica y económica así como altamente rentable desde un punto de vista industrial.

15 Continúa existiendo en el estado de la técnica, por tanto, la necesidad de un procedimiento alternativo de síntesis de aril tioéteres mediante *S*-arilación de tioles con haluros de arilo que emplee un catalizador de cobre y un disolvente seguro, no tóxico, no inflamable y de bajo coste.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que una selección adecuada de una base diamina y un compuesto de cobre permite emplear agua como medio de reacción obteniendo unos rendimientos adecuados consiguiendo, además, el reciclaje del catalizador disuelto en dicho medio acuoso para su posterior uso.

20 Por tanto, el procedimiento de la presente invención permite obtener aril tioéteres de un modo alternativo empleando un catalizador de cobre y agua como disolvente, de un modo económico, operacionalmente sencillo, de reducida toxicidad, comparativamente poco contaminante y de elevada eficacia, siendo industrialmente rentable.

25 Así pues, el procedimiento de la invención presenta claras ventajas económicas con respecto a los procedimientos conocidos del estado de la técnica derivadas, principalmente, del empleo de agua como disolvente, siendo éste el medio de reacción menos contaminante posible, de fácil acceso y manejo gracias a su inocuidad y al hecho de no ser un líquido inflamable, lo que hace que no se precise tomar medidas especiales de seguridad ni para su manipulación ni para su almacenaje, tal y como se ha señalado. Del mismo modo, los sustratos de partida implicados son fácilmente accesibles en grandes cantidades y bajo precio. Asimismo, las fuentes de cobre empleadas son igualmente económicas y, puesto que las reacciones se llevan a cabo en agua, no precisan de condiciones especiales anhidras de almacenaje. Además, gracias a la posibilidad de reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto, cada vez que se reutiliza dicha fase acuosa sólo hay que reponer los sustratos de partida, que se recuperarán en forma de producto (el correspondiente derivado aril tioéter), y base, y no es necesario adicionar ni más fuente de cobre ni disolvente (agua), con los consiguientes beneficios económicos que de ello se derivan. Así, de lo expuesto anteriormente se desprende que la presente invención proporciona un procedimiento altamente rentable y ventajoso para la industria desde un punto de vista económico, medioambiental y de elevado rendimiento en la producción.

35 Consiguientemente, el procedimiento de la invención es un procedimiento económico y sostenible desde un punto de vista medioambiental, además de ser ventajoso en términos de seguridad laboral. Finalmente, cabe destacar que, además de los beneficios operacionales y medioambientales mencionados, el procedimiento de la invención es altamente eficaz a la par que quimioselectivo y compatible con la presencia de otros grupos funcionales en los sustratos de partida, tales como grupos amino, alcohol o acetilo, por ejemplo.

Objeto de la invención


45 La presente invención, por tanto, tiene por objeto proporcionar un procedimiento alternativo para la síntesis de derivados aril tioéter.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado aril tioéter de fórmula (I):



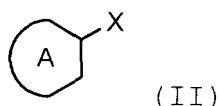
60 en la que

 es un grupo arilo C₆-C₁₈ o un grupo heteroarilo C₂-C₁₈ con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados; independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, nitro, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈;

ES 2 302 452 B1

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo arilo C₆-C₁₈ o un grupo heteroarilo C₂-C₁₈ con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado arilo de fórmula (II)



en la que tiene el significado previamente indicado y X es un grupo saliente,

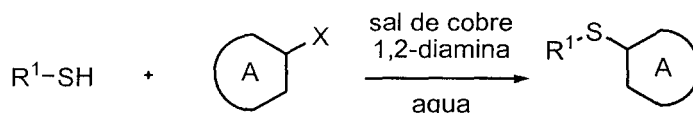
con un derivado tiol de fórmula (III) R¹-SH (III), en la que R¹ tiene el significado previamente indicado;

y que se efectúa en presencia de un compuesto de cobre y un derivado 1,2-diamina empleando agua como disolvente.

En el contexto de la invención, el término “derivado aril tioéter” es equivalente al término “derivado aril sulfuro” ya que el procedimiento de la invención se refiere a la formación de enlaces C(arilo)-S entre un derivado aromático y un tiol.

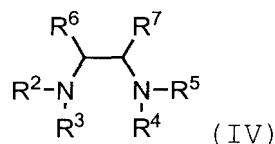
Asimismo, el contexto de la invención, el término “grupo saliente” se refiere a cualquier grupo que sea capaz de sufrir una reacción de sustitución por un derivado de tiol, conocido en el estado de la técnica, tal como un átomo de halógeno (yodo, bromo o cloro), un grupo triflato o un grupo tosilato, por ejemplo.

La síntesis de estos derivados aril tioéteres, tal y como se ha mencionado, se efectúa en presencia de un compuesto de cobre, un derivado de 1,2-diamina y empleando agua como disolvente, reacción que se esquematiza tal como sigue:



En una realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de cobre que se emplea es una sal o un complejo de Cu (I), una sal o un complejo de Cu(II), un complejo de Cu (0) o Cu (0) en polvo. En una realización preferida, se emplea yoduro de Cu (I), cloruro de Cu (I), bromuro de Cu (I), acetato de Cu (II) o triflato de Cu (II), preferiblemente cloruro de Cu (I).

En otra realización particular del procedimiento de la invención, el derivado 1,2-diamina es un compuesto de fórmula (IV)



en la que

R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈; y

R⁶ y R⁷ son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈; o bien forman entre sí un grupo alifático cíclico C₅-C₇, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈.

ES 2 302 452 B1

En una realización preferida, el derivado 1,2-diamina es un compuesto de fórmula (IV) en la que

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C_1-C_6 ; y


R^6 y R^7 son H o forman entre sí un grupo alifático cíclico C_5-C_7 saturado.


En el caso de que R^6 y R^7 formen un grupo alifático cíclico C_5-C_7 , los grupos amino NR^2R^3 y NR^4R^5 pueden estar en una configuración relativa *cis* o *trans* o mezclas de ambas.

En una realización aún más preferida, el derivado 1,2-diamina es *N,N'*-dimetiletildiamina (DMEDA), *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA) o *trans*-1,2-diamino-ciclohexano, preferiblemente *trans*-1,2-diamino-ciclohexano.

En la presente invención los derivados de 1,2-diamina empleados actúan como base desprotonando los tioles de partida. Sin querer limitarse a una teoría particular concreta, parece ser que dichos derivados de 1,2-diamina también se coordinan al cobre dando lugar a un complejo de estructura concreta desconocida que es soluble en agua y que actúa como sistema catalítico.

La invención, por tanto, implica la reacción entre un tiol y un derivado aromático (según la definición dada anteriormente para ambos) en presencia de un compuesto de cobre y un derivado de 1,2-diamina en agua como disolvente. La reacción se puede llevar a cabo empleando diversas combinaciones de compuesto de cobre y derivado de 1,2-diamina tal como, por ejemplo, la combinación CuI y TMEDA o la combinación $Cu(OTf)_2$ y *trans*-1,2-diaminociclohexano, por ejemplo, si bien la combinación preferida es la de CuCl y *trans*-1,2-diaminociclohexano. Cualquier cantidad de compuesto de cobre es suficiente para que la reacción tenga lugar, aunque un 8,5% molar con respecto a los moles de tiol de partida es la proporción recomendada. Una cantidad de derivado de 1,2-diamina superior a 1 equivalente con respecto al tiol de partida es suficiente para conseguir conversión total de dicho tiol. Si bien la reacción tiene lugar con menos de 1 equivalente de 1,2-diamina, el rendimiento del proceso se ve disminuido, siendo 3,9 equivalentes la cantidad que proporciona mejores resultados. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia o presencia de atmósfera inerte, empleando agua destilada o no y desgasificada o no. El volumen de agua influye en la conversión del tiol de partida por lo que se propone como dilución óptima el empleo de 11 ml a 13 ml de agua por cada milimol de tiol de partida, sin ser este valor limitante para la presente invención. La temperatura también afecta a la conversión del tiol de partida por lo que se recomienda de forma general 120°C aunque puede variarse en función de los sustratos de partida empleados. Los tiempos de reacción también son función del sustrato de partida pero, en general, serán inferiores a 12 horas sin ser éste un valor limitativo para la presente invención. Los productos se purifican por métodos bien conocidos en el estado de la técnica.

En una realización particular del procedimiento de la invención, el anillo  es un grupo arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, nitro y un átomo de halógeno.

En una realización preferida, el anillo  es un grupo naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, metoxi, acetilo, amino, nitro, cloro, bromo y flúor.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, R^1 es un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y un átomo de halógeno.

En una realización preferida, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo, metoxi, amino y cloro.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, R^1 es un grupo heteroarilo C_2-C_9 con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, hidroxilo y un átomo de halógeno.

En una realización preferida, R^1 es un grupo piridilo.

En una realización particular del procedimiento de la invención, el derivado aril tioéter de fórmula (I) se selecciona de entre los siguientes compuestos:

[1] sulfuro de difenilo,

[2] sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-metoxifenilo,

ES 2 302 452 B1

[3] sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo,

[4] sulfuro de fenilo y 3,5-dimetilfenilo,

5 [5] sulfuro de fenilo y 1-naftilo,

[6] sulfuro de 4-bromofenilo y fenilo,

[7] sulfuro de 2-acetilfenilo y fenilo,

10

[8] sulfuro de 2-aminofenilo y fenilo,

[9] sulfuro de fenilo y 2-hidroximetilfenilo,

15

[10] sulfuro de 4-aminofenilo y fenilo,

[11] sulfuro de di(4-metoxifenilo),

[12] sulfuro de 4-metoxifenilo y 4-nitrofenilo,

20

[13] sulfuro de 4-clorofenilo y 4-metoxifenilo,

[14] sulfuro de fenilo y 4-metilfenilo,

25

[15] sulfuro de fenilo y 2-piridilo,

[16] sulfuro de 2-aminofenilo y 4-clorofenilo,

[17] sulfuro de 4-nitrofenilo y 2-piridilo,

30

[18] sulfuro de fenilo y 2-nitro-4-trifluorometilfenilo,

[19] sulfuro de 2-nitro-4-trifluorometilfenilo y 2-piridilo,

35

[20] sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-clorofenilo,

[21] sulfuro de 4-clorofenilo y fenilo, y

[22] sulfuro de fenilo y 4-metoxifenilo.

40

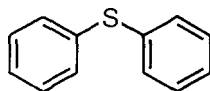
En otra realización particular, el procedimiento de la invención comprende una etapa adicional de separación de la fase acuosa con el compuesto de cobre disuelto para su posterior reutilización. Tal y como se ha comentado, es posible reciclar la fase acuosa con el catalizador, de modo que sólo es necesario adicionar de nuevo los sustratos de partida (tiol y derivado aromático) y derivado 1,2-diamina para llevar a cabo de nuevo el procedimiento de la invención y obtener el correspondiente aril tioéter. Dicha operación puede efectuarse más de dos veces con unos rendimientos de producto adecuados. De este modo, se evita añadir compuesto de cobre y agua en estas reacciones posteriores de síntesis de derivados aril tioéter, con los consiguientes beneficios económicos que de ello se derivan.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

50

Ejemplo 1

55 Preparación del sulfuro de difenilo



60

1.1. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuCl y *trans*-1,2-diaminociclohexano

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,8 mg, 0,048 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,26 ml, 2,21 mmol), agua (7,3 ml) y tiofenol (0,06 ml, 0,57 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (102,1 mg, 97%). RMN-¹H (δ , ppm) 7,22-7,36 (10H, m); RMN-¹³C (δ , ppm) 127,0, 129,1, 131,0, 135,7; EM (IE) m/z (%) 186 (M, 100), 77 (10).

65

ES 2 302 452 B1

1.2. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuI y *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA)

Se rellenó un matraz schlenk con CuI (8,7 mg, 0,045 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), TMEDA (0,28 ml, 1,84 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (76 mg, 87%).

1.3. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuI y *N,N'*-dimetiletildiamina (DMEDA)

Se rellenó un matraz schlenk con CuI (9,2 mg, 0,047 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), DMEDA (0,20 ml, 1,84 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (40 mg, 46%).

1.4. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuI y *trans*-1,2-diaminociclohexano

Se rellenó un matraz schlenk con CuI (9,1 mg, 0,047 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (80,9 mg, 92%).

1.5. Preparación del sulfuro de difenilo empleando Cu(OAc)₂·H₂O y *trans*-1,2-diaminociclohexano

Se rellenó un matraz schlenk con Cu(OAc)₂·H₂O (9,1 mg, 0,045 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (56,2 mg, 64%).

1.6. Preparación del sulfuro de difenilo empleando Cu(OTf)₂ y *trans*-1,2-diaminociclohexano

Se rellenó un matraz schlenk con Cu(OTf)₂ (15,6 mg, 0,042 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (67 mg, 76%).

1.7. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuBr y *trans*-1,2-diaminociclohexano

Se rellenó un matraz schlenk con CuBr (5,8 mg, 0,039 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (77,1 mg, 88%).

1.8. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuBr y *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA)

Se rellenó un matraz schlenk con CuBr (5,2 mg, 0,036 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), TMEDA (0,28 ml, 1,84 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (59,7 mg, 68%).

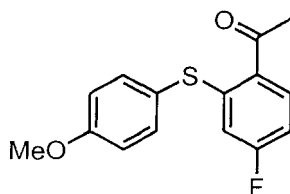
1.9. Preparación del sulfuro de difenilo empleando CuCl y *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA)

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (6,3 mg, 0,063 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), TMEDA (0,28 ml, 1,84 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de difenilo como un líquido incoloro (54,4 mg, 62%).

ES 2 302 452 B1

Ejemplo 2

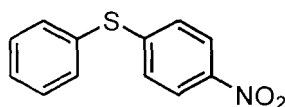
Preparación del sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-metoxifenilo



Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 2-bromo-4-fluoroacetofenona (265 mg, 0,96 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. Tras purificación se obtuvo el sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-metoxifenilo como un sólido blanco (115,1 mg, 87%). Pf: 138-140°C (hexano); RMN-¹H (δ , ppm) 2,62 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,43 (1H, d, $J = 10,47$), 6,78 (1H, t, $J = 7,68$), 6,97 (2H, d, $J = 8,21$), 7,45 (2H, d, $J = 8,16$), 7,86 (1H, dd, $J = 6,15, 7,93$); RMN-¹³C (δ , ppm) 27, 8, 55, 3, 110,8 (d, $J = 22,45$), 113,6 (d, $J = 25,86$), 115, 5, 122, 4, 129,2 (d, $J = 2,55$), 133,3 (d, $J = 9,90$), 137,4, 148,5 (d, $J = 8,58$), 160,8, 164,8 (d, $J = 254,84$), 197,1; IR (film) 2837,8, 1666,8, 1590,4, 1484,6; EM (IE) m/z (%) 276 (M, 100), 261 (46), 218 (51), 189 (33), 139 (19), 124 (24), 122 (17), 94 (19).

Ejemplo 3

Preparación del sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo



3.1. Preparación del sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo empleando CuCl y *trans*-1,2-diaminociclohexano

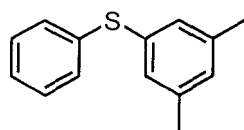
Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 4-nitroyodobenceno (265,6 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo como un sólido amarillo (106,7 mg, 98%). RMN-¹H (δ , ppm) 7,17 (2H, d, $J = 8,80$), 7,44-7,46 (3H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 8,05 (2H, d, $J = 8,80$); RMN-¹³C (δ , ppm) 123,8, 126, 5, 129, 5, 129, 9, 130, 2, 134, 5, 145, 1, 148,3; EM (IE) m/z (%) 231 (M, 85), 201 (49), 184 (100), 152 (25), 139 (11), 115 (10), 109 (15), 77 (13).

3.2. Preparación del sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo empleando CuI y *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina (TMEDA)

Se rellenó un matraz schlenk con CuI (8,7 mg, 0,045 mmol), 4-nitroyodobenceno (265,6 mg, 0,94 mmol), TMEDA (0,28 ml, 1,84 mmol), agua (6,3 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo como un sólido amarillo (85,5 mg, 79%).

Ejemplo 4

Preparación del sulfuro de fenilo y 3,5-dimetilfenilo



Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 5-yodo-*m*-xileno (0,14 ml, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 3,5-dimetilfenilo

ES 2 302 452 B1

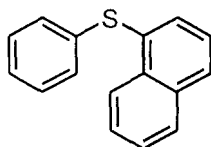
como un líquido incoloro (84,8 mg, 84%). RMN-¹H (δ, ppm) 2,32 (6H, s), 6,94 (1H, s), 7,05 (2H, s), 7,23-7,38 (5H, m); RMN-¹³C (δ, ppm) 21,1, 126,6, 129,0, 129,09, 129,11, 130,5, 134,7, 136,4, 138,8; EM (IE) m/z (%) 214 (M, 71), 199 (100), 184 (33), 166 (10), 111(11), 97 (15), 85 (23), 77 (18).

5

Ejemplo 5

Preparación del sulfuro de fenilo y 1-naftilo

10



15

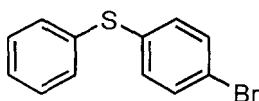
Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 1-yodonaftaleno (0,14 ml, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 1-naftilo como un líquido incoloro (71,6 mg, 64%). RMN-¹H (δ, ppm) 7,19-7,30 (5H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,56 (2H, dd, *J* = 3, 26, 6,31), 7,72 (1H, d, *J* = 6,89), 7,91 (2H, t, *J* = 7,57), 8,44 (1H, dd, *J* = 3, 55, 6,03); RMN-¹³C (δ, ppm) 125,6, 125,8, 126,1, 126,4, 126,9, 128,5, 128,9, 129,0, 129,2, 131,2, 132,5, 133,6, 134,2, 136,9; EM (IE) m/z (%) 236 (M, 83), 221 (14), 214 (44), 203 (37), 186 (100), 157 (29), 141 (19), 129 (65), 115 (55), 102 (23), 77 (41).

25

Ejemplo 6

Preparación del sulfuro de 4-bromofenilo y fenilo

35



40

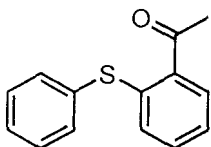
Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (275,1 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-bromofenilo y fenilo como un líquido anaranjado (88,4 mg, 71%). RMN-¹H (δ, ppm) 7,19 (2H, d, *J* = 8,48), 7,29-7,43 (7H, m); RMN-¹³C (δ, ppm) 120,8, 127,5, 129,3, 131,5, 132,0, 132,2, 134,8, 135,5; EM (IE) m/z (%) 266 (M+2, 15), 264 (M, 16), 185 (100).

45

Ejemplo 7

Preparación del sulfuro de 2-acetilfenilo y fenilo

50



55

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 2-bromoacetofenona (0,13 ml, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 2-acetilfenilo y fenilo como un sólido blanco (84,5 mg, 79%). RMN-¹H (δ, ppm) 2,66 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J* = 8,01), 7,14-7,27 (2H, m), 7,41 (3H, d, *J* = 3,65), 7,52-7,55 (2H, m), 7,82 (1H, dd, *J* = 1,25, 7,61); RMN-¹³C (δ, ppm) 124,3, 128,2, 128,8, 129,6, 130,5, 132,0, 133,2, 134,6, 135,0, 141,9, 199,1; EM (IE) m/z (%) 228 (M, 12), 213 (21), 185 (100), 152 (15).

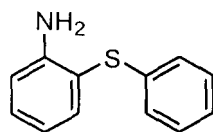
65

ES 2 302 452 B1

Ejemplo 8

Preparación del sulfuro de 2-aminofenilo y fenilo

5



10

15 **Procedimiento I:** Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 2-yodoanilina (210,8 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 2-aminofenilo y fenilo como un aceite amarillo (89,7 mg, 95%). RMN-¹H (δ , ppm) 4,32 (2H, sa), 6,79-6,83 (2H, m), 7,14-7,19 (3H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,52 (1H, dd, J = 1,09, 7,84); RMN-¹³C (δ , ppm) 114,2, 115,2, 118,6, 125,3, 126,4, 128,9, 131,0, 136,7, 137,4, 148,7; EM (IE) m/z (%) 201 (M, 100), 186 (38), 168 (41), 124 (23), 77 (88).

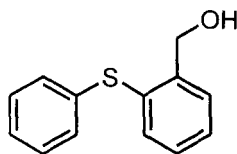
20 **Procedimiento II:** Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,7 mg, 0,047 mmol), yodobenceno (0,13 ml, 1,11 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,26 ml, 2,23 mmol), agua (6,2 ml) y 2-aminotiofenol (0,06 ml, 0,56 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 2-aminofenilo y fenilo como un aceite amarillo (109,6 mg, 98%).

25

Ejemplo 9

Preparación del sulfuro de fenilo y 2-hidroximetilfenilo

30



35

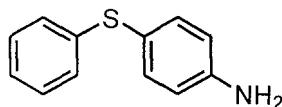
40 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 2-hidroximetilyodobenceno (224,0 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 2-hidroximetilfenilo como un líquido naranja (80,3 mg, 79%). RMN-¹H (δ , ppm) 2,52 (1H, sa), 4,77 (2H, s), 7,20-7,39 (8H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,22); RMN-¹³C (δ , ppm) 63,4, 126,6, 128,3, 128,4, 129,2, 129,4, 132,3, 133,9, 135,9, 142,3; EM (IE) m/z (%) 216 (M, 25), 197 (100), 109 (11), 105 (17), 77 (30).

45

Ejemplo 10

Preparación del sulfuro de 4-aminofenilo y fenilo

50



55

60 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 4-yodoanilina (213,9 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-aminofenilo y fenilo como un sólido blanco (91,9 mg, 97%). RMN-¹H (δ , ppm) 3,81 (2H, sa), 6,68 (2H, d, J = 8,46), 7,09-7,26 (5H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,44); RMN-¹³C (δ , ppm) 115,8, 120,3, 125,2, 127,2, 128,7, 135,9, 139,4, 146,7; EM (IE) m/z (%) 201 (M, 100), 184 (21), 169 (44), 149 (11), 124 (30), 97 (13), 85 (55), 80 (57), 77 (28).

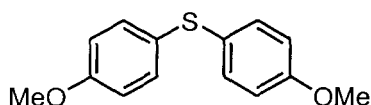
65

ES 2 302 452 B1

Ejemplo 11

Preparación del sulfuro de di(4-metoxifenilo)

5



10

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 4-yodoanisol (222,5 mg, 0,93 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de di(4-metoxifenilo) como un líquido amarillo (84,5 mg, 72%). RMN-¹H (δ , ppm) 3,79 (6H, s), 6,85 (4H, d, J = 8,81), 7,30 (4H, d, J = 8,86); RMN-¹³C (δ , ppm) 55,2, 114,5, 114,7, 127,4, 132,5, 132,6, 158,9; EM (IE) m/z (%) 246 (M, 62), 231 (100), 215 (18), 203 (59), 188 (18), 172 (15), 139 (32).

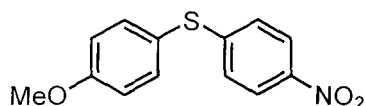
15

Ejemplo 12

Preparación del sulfuro de 4-metoxifenilo y 4-nitrofenilo

20

25



30

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 4-nitroyodobenceno (243 mg, 0,96 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-metoxifenilo y 4-nitrofenilo como un sólido amarillo (121,4 mg, 97%). RMN-¹H (δ , ppm) 3,85 (3H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,76), 7,07 (2H, d, J = 8,92), 7,47 (2H, d, J = 8,76), 8,01 (2H, d, J = 8,92); RMN-¹³C (δ , ppm) 55,2, 115,5, 119,8, 123,7, 125,3, 136,9, 144,7, 149,9, 160,9; EM (IE) m/z (%) 261 (M, 100), 246 (51), 231 (21), 215 (27), 200 (40), 184 (27), 172 (65), 139 (67), 96 (27), 76 (53).

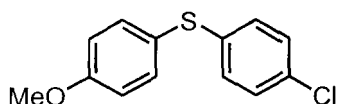
35

Ejemplo 13

Preparación del sulfuro de 4-clorofenilo y 4-metoxifenilo

40

45



50

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (231,0 mg, 0,96 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-clorofenilo y 4-metoxifenilo como un sólido blanco (95,6 mg, 80%). RMN-¹H (δ , ppm) 3,83 (3H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,82), 7,09 (2H, d, J = 8,66), 7,20 (2H, d, J = 8,66), 7,42 (2H, d, J = 8,83); RMN-¹³C (δ , ppm) 55,3, 115,1, 123,7, 128,9, 129,3, 131,5, 135,4, 137,3, 160,0; EM (IE) m/z (%) 252 (M+2, 31), 250 (M, 100), 237 (27), 235 (87), 215 (22), 200 (25), 172 (85), 139 (24), 111 (20), 108 (31), 96 (20).

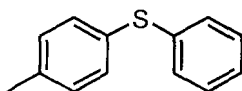
55

Ejemplo 14

Preparación del sulfuro de fenilo y 4-metilfenilo

60

65



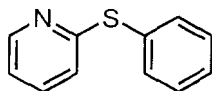
ES 2 302 452 B1

Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (6,4 mg, 0,064 mmol), yodobenceno (0,19 ml, 1,66 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,35 ml, 2,98 mmol), agua (8,3 ml) y 4-metilfenol (94,6 mg, 0,75 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 4-metilfenilo como un líquido amarillo (122,2 mg, 82%). RMN-¹H (δ, ppm) 2,42 (3H, s), 7,16-7,41 (9H, m); RMN-¹³C (δ, ppm) 20,9, 126,3, 128,5, 128,9, 129,7, 129,9, 131,2, 132,2, 137,5; EM (IE) m/z (%) 200 (M, 100), 185 (43), 167 (10), 91 (13).

10 Ejemplo 15

Preparación del sulfuro de fenilo y 2-piridilo

15

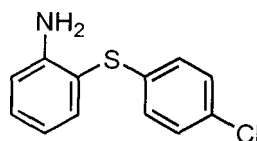


Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 2-mercaptopiridina (53,7 mg, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 2-piridilo como un líquido incoloro (78,3 mg, 87%). RMN-¹H (δ, ppm) 6,88 (1H, d, *J* = 8,09), 6,98 (1H, ddd, *J* = 0, 84, 4, 91, 7,39), 7,39-7,44 (4H, m), 7,59 (2H, dd, *J* = 2,99, 6,56), 8,41 (1H, dd, *J* = 0,95, 4,80); RMN-¹³C (δ, ppm) 119,8, 121,3, 129,0, 129,5, 130,8, 134,8, 136,7, 149,3, 161,4; EM (IE) m/z (%) 187 (M, 13), 186 (100), 78 (10).

Ejemplo 16

30 Preparación del sulfuro de 2-aminofenilo y 4-clorofenilo

35

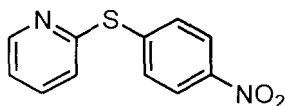


Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,7 mg, 0,047 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (267,8 mg, 1,11 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,26 ml, 2,23 mmol), agua (6,2 ml) y 2-aminotiofenol (0,06 ml, 0,56 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 2-aminofenilo y 4-clorofenilo como un sólido blanco (102,3 mg, 78%). RMN-¹H (δ, ppm) 4,29 (2H, sa), 6,75-6,81 (2H, m), 7,02 (2H, d, *J* = 8,46), 7,19 (2H, d, *J* = 8,46), 7,26 (1H, t, *J* = 7,67), 7,45 (1H, d, *J* = 7,60); RMN-¹³C (δ, ppm) 113,8, 115,4, 118,8, 127,6, 129,0, 131,2, 131,4, 135,4, 137,4, 148,7; EM (IE) m/z (%) 237 (M+2, 28), 235 (100), 200 (54), 167 (37), 124 (18), 111 (17), 97 (11), 80 (39).

Ejemplo 17

50 Preparación del sulfuro de 4-nitrofenilo y 2-piridilo

55



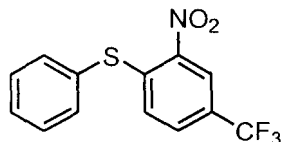
Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (3,8 mg, 0,038 mmol), 4-nitroyodobenceno (239,7 mg, 0,91 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,21 ml, 1,79 mmol), agua (5,0 ml) y 2-mercaptopiridina (50,4 mg, 0,45 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-nitrofenilo y 2-piridilo como un aceite amarillo (72,3 mg, 69%). RMN-¹H (δ, ppm) 7,18 (1H, ddd, *J* = 0,76, 4,91, 7,47), 7,30 (1H, d, *J* = 7,97), 7,58-7,66 (3H, m), 8,17 (2H, d, *J* = 8,86), 8,51 (1H, dd, *J* = 0,95, 4,84); RMN-¹³C (δ, ppm) 121,9, 124,1, 124,8, 131,8, 137,3, 142,3, 146,9, 150,4, 156,5; EM (IE) m/z (%) 232 (M, 21), 231 (100), 185 (60), 82 (10), 78 (32).

ES 2 302 452 B1

Ejemplo 18

Preparación del sulfuro de fenilo y 2-nitro-4-trifluorometil-fenilo

5



10

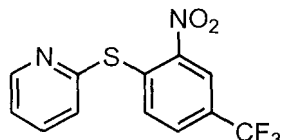
15 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,7 mg, 0,047 mmol), 1-trifluorometil-3-nitro-4-bromobenceno (0,15 ml, 0,96 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,26 ml, 2,23 mmol), agua (6,2 ml) y tiofenol (0,06 ml, 0,56 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo y 2-nitro-4-trifluorometilfenilo como un sólido amarillo (169,2 mg, 99,9%). RMN-¹H (δ , ppm) 6,97 (1H, d, $J = 8,60$), 7,49-7,61 (6H, m), 8,49 (1H, s); RMN-¹³C (δ , ppm) 122,9 (q, $J = 272,08$), 123,0 (q, $J = 3,99$), 127,3 (q, $J = 34,40$), 128,8, 129,4 (q, $J = 3,34$), 129,6, 130,4, 130,7, 135,9, 144,1, 144,6; EM (IE) m/z (%) 299 (M, 9), 254 (16), 235 (100), 216 (39), 202 (28), 185 (95), 166 (74), 152 (27), 139 (41), 97 (37), 85 (43), 77 (40).

20

Ejemplo 19

Preparación del sulfuro de 2-nitro-4-trifluorometilfenilo y 2-piridilo

30



35

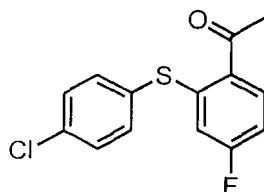
40 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 1-trifluorometil-3-nitro-4-bromobenceno (0,15 ml, 0,96 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 2-mercaptopiridina (53,6 mg, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el 2-nitro-4-trifluorometilfenilo y 2-piridilo como un sólido amarillo (109,1 mg, 75%). RMN-¹H (δ , ppm) 7,33-7,37 (2H, m), 7,61 (2H, d, $J = 7,84$), 7,78 (1H, dt, $J = 1,72, 7,67$), 8,41 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J = 3,71$); RMN-¹³C (δ , ppm) 122,7 (q, $J = 272,85$), 122,8 (q, $J = 3,91$), 123,8, 128,6 (q, $J = 34,50$), 128, 9, 129,2 (q, $J = 3,27$), 131,1, 138,1, 139,9, 146,1, 151,3, 153,7; EM (IE) m/z (%) 300 (M, 1), 254 (100), 184 (29), 78 (61).

45

Ejemplo 20

Preparación del sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-clorofenilo

50



55

60 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 2-bromo-4-fluoroacetofenona (208,9 mg, 0,93 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-clorotiofenol (67 mg, 0,46 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-clorofenilo como un sólido amarillo (94,6 mg, 73%). RMN-¹H (δ , ppm) 2,63 (3H, s), 6,45 (1H, dd, $J = 2,34, 10,40$), 6,83 (1H, dt, $J = 2,38, 8,67$), 7,41 (2H, d, $J = 8,49$), 7,47 (2H, d, $J = 8,48$), 7,88 (1H, dd, $J = 5,88, 8,63$); RMN-¹³C (δ , ppm) 27,7, 111,4 (d, $J = 22,28$), 114,0 (d, $J = 25,79$), 129,7 (d, $J = 2,66$), 130,2, 130,5, 133,3 (d, $J = 9,92$), 136,0, 136,9, 146,5 (d, $J = 8,75$), 164,7 (d, $J = 258,03$), 197,2; EM (IE) m/z (%) 282 (M+2, 31), 280 (M, 72), 267 (30), 230 (91), 202 (100), 170 (30), 157 (48), 111 (37), 94 (41).

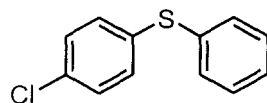
65

ES 2 302 452 B1

Ejemplo 21

Preparación del sulfuro de 4-clorofenilo y fenilo y reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto

5



10 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (227,2 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de 4-clorofenilo fenilo como un líquido incoloro (102,7 mg, 99%). RMN-¹H (δ , ppm) 7,22-7,37 (9H, m); RMN-¹³C (δ , ppm) 127,4, 129,2, 129,3, 131,3, 131,9, 132,9, 134,6, 135,1; EM (IE) m/z (%) 222 (M+2, 7), 220 (M, 40), 185 (100), 109 (35), 77 (43).

15

20 *Reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto:* Tras la extracción con diclorometano, la fase acuosa recuperada de la reacción anterior se depositó en un matraz schlenk bajo argón, se adicionó el 1-cloro-4-yodobenceno (227,2 mg, 0,94 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,17 ml, 1,42 mmol) y tiofenol (0,05 ml, 0,47 mmol) y la suspensión así obtenida se agitó a 120°C durante una noche. Esta operación de reciclaje, empleando idénticas cantidades de todos los reactivos, se repitió 3 veces con los resultados mostrados en la tabla 1.

TABLA 1

25

	Reacción inicial	1 ^{er} reciclaje	2 ^o reciclaje	3 ^o reciclaje
Rendimiento (%)	99%	95%	97%	37%

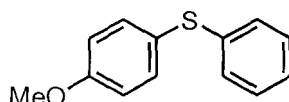
30

35

Ejemplo 22

Preparación del sulfuro de fenilo y 4-metoxifenilo y reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto

40



45 Se rellenó un matraz schlenk con CuCl (4,0 mg, 0,040 mmol), yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,22 ml, 1,87 mmol), agua (5,2 ml) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol). A continuación se cerró el schlenk bajo una corriente positiva de argón y la disolución violeta así obtenida se agitó durante una noche a 120°C. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y, tras purificación, se obtuvo el sulfuro de fenilo 4-metoxifenilo como un líquido incoloro (82,4 mg, 80%). RMN-¹H (δ , ppm) 3,83 (3H, s), 6,91 (2H, d, $J = 8,85$), 7,12-7,27 (5H, m), 7,43 (2H, d, $J = 8,88$); RMN-¹³C (δ , ppm) 55,2, 114,9, 124,2, 125,7, 128,1, 128,8, 135,3, 138,5, 159,8; EM (IE) m/z (%) 216 (M, 66), 201 (100), 185 (25), 173 (44), 129 (51), 85 (18), 77 (20).

50

55 *Reciclaje de la fase acuosa con el catalizador disuelto:* Tras la extracción con diclorometano, la fase acuosa recuperada de la reacción anterior se depositó en un matraz schlenk bajo argón, se adicionó el yodobenceno (0,12 ml, 1,05 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,17 ml, 1,42 mmol) y 4-metoxitiofenol (0,06 ml, 0,48 mmol) y la suspensión así obtenida se agitó a 120°C durante una noche. Esta operación de reciclaje, empleando idénticas cantidades de todos los reactivos, se repitió 3 veces con los resultados mostrados en la tabla 2.

TABLA 2

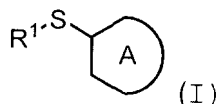
60

	Reacción inicial	1 ^{er} reciclaje	2 ^o reciclaje	3 ^o reciclaje
Rendimiento (%)	80%	82%	82%	49%

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado aril tioéter de fórmula estructural (I):



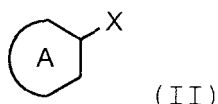
en la que



(A) es un grupo arilo C₆-C₁₈ o un grupo heteroarilo C₂-C₁₈ con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, nitro, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo arilo C₆-C₁₈ o un grupo heteroarilo C₂-C₁₈ con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado arilo de fórmula (II)



en la que (A) tiene el significado previamente indicado y X es un grupo saliente,

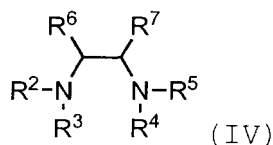
con un derivado tiol de fórmula (III) R¹-SH (III), en la que R¹ tiene el significado previamente indicado;

caracterizado porque se efectúa en presencia de un compuesto de cobre y un derivado 1,2-diamina empleando agua como disolvente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto de cobre es una sal o un complejo de Cu (I), una sal o un complejo de Cu (II), un complejo de Cu (0) o Cu (0) en polvo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto de cobre es yoduro de Cu (I), cloruro de Cu (I), bromuro de Cu (I), acetato de Cu (II) o triflato de Cu (II), preferiblemente cloruro de Cu (I).

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el derivado 1,2-diamina es un compuesto de fórmula (IV)



en la que

R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo C₂-C₆, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C₆-C₁₈; y

ES 2 302 452 B1

R^6 y R^7 son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C_6-C_{18} ; o bien forman entre sí un grupo alifático cíclico C_5-C_7 , saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo arilo C_6-C_{18} .


5. Un procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el derivado 1,2-diamina es un compuesto de fórmula (IV) en la que

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son iguales o distintos entre sí y se seleccionan independientemente entre H y un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

R^6 y R^7 son H o forman entre sí un grupo alifático cíclico C_5-C_7 saturado.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el derivado 1,2-diamina es *N,N'*-dimetiletildiamina, *N,N,N'*-tetrametiletildiamina o *trans*-1,2-diamino-ciclohexano, preferiblemente *trans*-1,2-diamino-ciclohexano.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque  es un grupo arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, nitro y un átomo de halógeno.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque  es un grupo naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, metoxi, acetilo, amino, nitro, cloro, bromo y flúor.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 es un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y un átomo de halógeno.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo, metoxi, amino y cloro.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 es un grupo heteroarilo C_2-C_9 con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , acilo C_2-C_6 , amino, hidroxilo y un átomo de halógeno.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque R^1 es un grupo piridilo.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el derivado aril tioéter de fórmula (I) se selecciona de entre los siguientes compuestos:

[1] sulfuro de difenilo,

[2] sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-metoxifenilo,

[3] sulfuro de fenilo y 4-nitrofenilo,

[4] sulfuro de fenilo y 3,5-dimetilfenilo,

[5] sulfuro de fenilo y 1-naftilo,

[6] sulfuro de 4-bromofenilo y fenilo,

[7] sulfuro de 2-acetilfenilo y fenilo,

[8] sulfuro de 2-aminofenilo y fenilo,

[9] sulfuro de fenilo y 2-hidroximetilfenilo,

ES 2 302 452 B1

[10] sulfuro de 4-aminofenilo y fenilo,

[11] sulfuro de di(4-metoxifenilo),

5 [12] sulfuro de 4-metoxifenilo y 4-nitrofenilo,

[13] sulfuro de 4-clorofenilo y 4-metoxifenilo,

10 [14] sulfuro de fenilo y 4-metilfenilo,

[15] sulfuro de fenilo y 2-piridilo,

[16] sulfuro de 2-aminofenilo y 4-clorofenilo,

15 [17] sulfuro de 4-nitrofenilo y 2-piridilo,

[18] sulfuro de fenilo y 2-nitro-4-trifluorometilfenilo,

20 [19] sulfuro de 2-nitro-4-trifluorometilfenilo y 2-piridilo,

[20] sulfuro de 2-acetil-5-fluorofenilo y 4-clorofenilo,

[21] sulfuro de 4-clorofenilo y fenilo, y

25 [22] sulfuro de fenilo y 4-metoxifenilo.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende una etapa adicional de separación de la fase acuosa con el compuesto de cobre disuelto para su posterior reutilización.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 302 452

② Nº de solicitud: 200603012

③ Fecha de presentación de la solicitud: 24.11.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 7112697 B1 (VENKATARAMAN et al.) 26.09.2006, reivindicaciones 1,7,13; ejemplos 1,2.	1-14
A	WO 2004013094 A2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 12.02.2004, resumen; reivindicaciones.	1-14
A	Base de datos CAS en STN, nº de acceso 2002:517095 & BATES et al., Organic Letters 2002, vol. 4, páginas 2803-2806. "A general method for the formation of aryl-sulfur bonds using copper (I) catalyst", resumen.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

03.06.2008

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 321/30 (2006.01)

B01J 23/72 (2006.01)